



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2011

Medikamentöse Therapie der idiopathischen Hypermenorrhö

Merki-Feld, G S

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-53275>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Merki-Feld, G S (2011). Medikamentöse Therapie der idiopathischen Hypermenorrhö. Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe, 29(2):21-32.

SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Merki Feld G

**Aktuelles: Medikamentöse Therapie der
idiopathischen Hypermenorrhö**

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2011; 29 (2)
(Ausgabe für Schweiz), 21-32*

Homepage:

www.kup.at/speculum

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**



Science For A Better Life

Rubrik: Aktuelles

Medikamentöse Therapie der idiopathischen Hypermenorrhö

G. Merki Feld

Etwa 20 % der Frauen im reproduktiven Alter sind von einer zu starken Menstruationsblutung betroffen. Die Ursachen können vielfältig sein. Dieser Artikel befasst sich in erster Linie mit den hormonalen Therapien der Hypermenorrhö. Diagnostisch müssen bei einer Hypermenorrhö immer organische Ursachen (schwangerschaftsassozierte Blutung, Karzinom, Infektion, Polyp, Myom) oder eine Störung der Hämostase ausgeschlossen werden. In 50 % der Fälle lässt sich keine organische Ursache nachweisen (idiopathische Hypermenorrhö) [1]. Die idiopathische Hypermenorrhö eignet sich besonders gut für die hormonale Therapie. In der englischen Literatur wird der Begriff Menorrhagia für die verstärkte Menstruation verwendet. Dies kann zur Verwirrung führen, da der Begriff Menorrhagia im deutschen Sprachgebrauch für die verlängerte Blutung gebraucht wird.

Definition und Diagnostik

Die Diagnostik der Hypermenorrhö in der ärztlichen Praxis ist komplex. Die Wahrnehmung der Stärke der Monatsblutung ist in der Regel von subjektiven Vorstellungen der Frau geprägt. Anamnestische Angaben über den Tagesverbrauch von Tampons und Binden reflektieren mehr das Hygieneverhalten der einzelnen Frau als die Intensität ihrer Blutung. Auch Blutungskalender widerspiegeln die subjektive Wahrnehmung und korrelieren nur teilweise mit dem tatsächlichen Blutverlust.

Verschiedene Autoren bemühten sich in den 1970er-Jahren um eine klare Definition des normalen monatlichen Blutverlusts, um die verstärkte Menstruationsblutung davon abgrenzen zu können [2, 3]. Hierfür war eine objektive Messmethodik erforderlich. Etabliert hat sich die sogenannte alkalische Hämatinmethode, bei der photometrisch der Hämoglobingehalt der Abgänge während der Menstruation in den während der Blutungstage gesammelten Tampons/Binden gemessen wird. Diese sehr aufwendige Methode eignet sich natürlich nicht für die Routinediagnostik in der Praxis.

Für wissenschaftliche Zwecke hat sie aber großen Nutzen und wird weiterhin in guten Studien zur Bestimmung und zum Vergleich der Effizienz therapeutischer Methoden eingesetzt.

Mit der alkalischen Hämatinmethode wurde der normale Blutverlust definiert, welcher bei 43 ml liegt, wobei die 95. Perzentile bei 76 ml liegt [4]. Von den Frauen mit einem Blutverlust > 80 ml hatten 67 % eine Eisenmangelanämie. Ob eine Eisenmangelanämie eintritt, hängt in starkem Maß von der individuellen Eisenzufuhr ab. Die obere Grenze für einen normalen monatlichen Blutverlust wurde aufgrund der Daten auf 60–80 ml festgelegt [5].

In der täglichen Praxis ist der Arzt auch heute noch auf die subjektiven Angaben der Patientin angewiesen. Die Diagnose einer Anämie bei einer Patientin mit Hypermenorrhö kann bei der Entscheidung für eine mehr oder weniger intensive Therapie hilfreich sein. Aber auch die subjektiv störende, zu starke Menstruationsblutung ohne Anämie sollte behandelt werden, da sie die Lebensqualität der Frau sehr einschränken kann [6]. Eine Blutungskurve empfiehlt

sich, um Veränderungen in Blutungsstärke und -dauer unter einer neuen Therapie zu dokumentieren und auch für die Patientin sichtbar zu machen.

Ursachen

Die Hypermenorrhö ohne organische Ursache tritt häufig in der Perimenopause, aber auch in der Adoleszenz als Folge einer Störung der reproduktiven Ovarialfunktion auf. Lokal am Endometrium findet man eine Störung des Gleichgewichts vasokonstriktorischer und -dilatatorischer Prostaglandine, Veränderungen der Gefäßmorphologie und eine gestörte Bildung von endothelialen Wachstumsfaktoren [7–9].

Bei 11–16 % der Frauen mit verstärkter oder verlängerter Blutung ohne fassbare gynäkologische Ursache findet sich eine Störung der Hämostase, meist das Von-Willebrand-Syndrom [10]. Eine Gerinnungsstörung ist wahrscheinlich und sollte ausgeschlossen werden, wenn die Menstruation

seit der Menarche bereits sehr stark ist und andere Hinweise auf eine erhöhte Blutungsneigung bestehen (Epistaxis, positive Familienanamnese).

Typische häufige organische Ursachen einer Hypermenorrhö sind Myome, Polypen und Aborte.

Medikamentöse Therapien

Heute steht ein breites Spektrum an wirksamen medikamentösen Therapien zur Verfügung (Tab. 1). Operative Maßnahmen wie Hysterektomie, Myomektomie oder Destruktion des Endometriums werden daher eher selten angewendet und sind am ehesten indiziert, wenn medikamentöse Maßnahmen nicht erfolgreich sind oder wegen Nebenwirkungen nicht gut toleriert werden. Hysterektomie oder Endometriumsablation kommen in der Regel nur als Alternative zur hormonalen Therapie in Frage, wenn die Familienplanung abgeschlossen ist.

Tabelle 1: Übersicht der medikamentösen Therapien

Medikament	Handelsname	Dosierung	Kontrazeption	Therapeutischer Effekt * / Reduktion des Blutverlustes	Typ der Blutungsstörung**	Häufige Nebenwirkungen (>10%) / Kontraindikationen	Ungefäher Preis / Monat in SFR
Norethisteron	Primolut N®	Zyklustag 5–26: 3 × 5 mg	nein	+++	Anämisierende Hypermenorrhö ohne Kontrazeptionsbedarf, starke akute Blutung	Aufgedunsenheit, Akne, Gewichtszunahme	< 20,–
Tranexamsäure	Cyklokapron®	Zyklustag 1–3: 2–4 × 1000 mg (selten ZT 1–5)	nein	++	Von-Willebrand-Syndrom, anämisierende Blutungen, starke akute Blutung	Gastrointestinale Beschwerden	30,– bis 60,–
NSAR Mefenaminsäure	Ponstan®	Zyklustag 1–3: 3 × 500 mg	nein	+	Leichte subjektive Hypermenorrhö	Gastrointestinale NW möglich	< 5,–
Levonorgestrel-IUP	Mirena®	Wirksamkeit: 5 Jahre	ja	+++	Anämisierende Hypermenorrhö, subjektive Hypermenorrhö und Verhütungsbedarf	Anfangs Schmierblutungen, Hautveränderungen, Ovarialzysten	< 10,–
Gestageninjektionen	Depo Provera®	150 mg i.m. alle 10–12 Wochen	ja	++ – +++	Mittelschwere und schwere Formen der Formen der Hypermenorrhö, auch bei Myomen oder Myohyperplasie	Gewichtszunahme, anfangs Schmierblutungen (10–20 %)	< 12,–
Estradiolvalerat / Dienogest	Qlaira®	26/2-Schema	ja	++ – +++	Kontrazeption und Hypermenorrhö	S. kombinierte Pille	Ca. 22,–
Ethinylestradiol + Gestagen (Kombinierte Pille)		21/7- bzw. 24/4-Schema	ja	+	Leichte Formen der Hypermenorrhö bei gleichzeitigem Verhütungsbedarf	Ausschluss von Risikofaktoren für kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse	12,– bis 23,–

* Wirkungsstärke: + leichte Reduktion der Blutmenge, ++ mittlere Reduktion der Blutmenge, +++ starke Reduktion der Blutmenge.

** Die genannten Präparate sind teilweise nicht für die Indikation Hypermenorrhö in der Schweiz/EU zugelassen.

1a) Kombinierte Verhütungspillen mit Ethinylestradiol (COC) (Ethinylestradiol/Gestagen)

Diese reduzieren den monatlichen Blutverlust und werden deshalb häufig bei Frauen mit störender starker Menstruation eingesetzt, vor allem dann, wenn auch Verhütungsbedarf besteht. Eine systematische Cochrane-Analyse des Effekts kombinierter Präparate auf den monatlichen Blutverlust ergab, dass nur in einer Studie der Blutverlust objektiv gemessen wurde [11]. In dieser Studie ist der therapeutische Effekt von COC auf die Blutungsstärke vergleichbar mit dem von nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAR) (Tab. 1). Bei anämisierender Hypermenorrhö oder starker Blutung mit Koagelabgang ist die blutungsreduzierende Wirkung der Pille nicht ausreichend [12]. Dagegen wird immer wieder über den positiven Einfluss von COC auf die subjektive Hypermenorrhö berichtet. Hier kann die Pilleneinnahme die Lebensqualität der betroffenen Frauen zum Teil erheblich verbessern. Da Gestagene unterschiedlich stark atrophisierend auf das Endometrium wirken, sind COC mit den Gestagenen Desogestrel, Gestoden und Dienogest besonders zu empfehlen. Kontraindikationen für kombinierte Pillen müssen beachtet werden, vor allem bei Risikopatientinnen.

1b) Kombinierte Verhütungspille mit Estradiolvalerat und Dienogest (Qlaira®)

Der starke Effekt ethinylestradiolhaltiger Verhütungspillen auf die Blutgerinnung und Fibrinolyse und das daraus resultierende Thromboserisiko war der Grund, eine Pille mit Estradiol zu entwickeln. Die hohe Rate an Zwischenblutungen mit Produkten dieser Art stellte sich bei der Entwicklung als schwieriges Hindernis heraus. Es dauerte 20 Jahre bis eine solche Pille mit akzeptablem Blutungsmuster im vergangenen Jahr auf den Markt kam. Eine Kombination des Gestagens Dienogest, welches stark atrophisierend auf das Endometrium wirkt, mit einem 4-Phasen-Regime führte zum Erfolg [13]. Die Blutungsstabilität dieser 4-Phasen-Pille (Qlaira®) ist mit herkömmlichen Präparaten vergleichbar [14]. In einem weiteren Schritt wurde in einer prospektiv randomisierten, placebokontrollierten Studie untersucht, welchen Einfluss dieses Präparat auf die Blutungsstärke bei Frauen mit idiopathischer Hypermenorrhö hat. Die Qualität dieser Studie zeichnet sich nicht nur durch das Design aus, sondern

auch dadurch, dass nur Frauen eingeschlossen wurden, die mittels alkalischer Hämatinmethode einen monatlichen Blutverlust > 80 ml oder eine mindestens 8 Tage dauernde Blutung hatten [15]. Bei diesen Frauen mit Hypermenorrhö nahm der Blutverlust > 90 Tage um 353 ml ab, deutlich signifikant im Vergleich zu Placebo. Eine Reduktion des monatlichen Blutverlusts war bereits im 2. Einnahmemonat nachweisbar. Aufgrund dieser Daten, die auch in einer weiteren Studie bestätigt wurden, ist Qlaira® als Therapie der idiopathischen Hypermenorrhö zu empfehlen, vor allem bei Frauen mit gleichzeitigem Wunsch nach oraler Antikonzepktion [16].

2. Hormonspirale (Mirena®)

Die Freisetzung des Gestagens Levonorgestrel ins Uteruscavum durch ein IUP und die daraus resultierende Reduktion der Menstruationsstärke war ein Meilenstein in der Behandlung der Hypermenorrhö und führte weltweit zu einer deutlichen Reduktion der Hysterektomien. Die Reduktion des Blutverlustes durch das IUP liegt bei 70 % (3 Monate nach Einlage) bis 97 % (12 Monate nach Einlage). Bei Frauen mit Hypermenorrhö (monatlicher Blutverlust > 80 ml, Messmethode: Alkalische Hämatinmethode) zeigen 2 prospektiv-randomisierte Studien die sehr ausgeprägte Reduktion des monatlichen Blutverlustes durch Mirena® bereits nach 3 und 6 Monaten [17, 18]. In einer weiteren Studie mit Teilnehmerinnen, die unter einer Hypermenorrhö leiden, waren 35 der Frauen nach 24 Monaten amenorrhöisch [19]. Eine vergleichende Studie mit NSAR berichtete über eine Reduktion des Blutverlustes in der Gruppe mit Mirena® um 81 % bereits in den ersten 3 Monaten (NSAR: -21 %) [20]. Die Intensität der Blutungsreduktion kann mit operativen Verfahren wie der Endometriumsablation mithalten [21]. Nachteil der operativen Verfahren ist, dass diese nicht bei Patientinnen ohne abgeschlossene Familienplanung durchgeführt werden können und ein Operationsrisiko besteht. Bezogen auf die Effizienz sind beide Methoden durchaus vergleichbar [22]. In wenigen Fällen wurde Mirena® zur Therapie der Hypermenorrhö bei Von-Willebrand-Syndrom eingesetzt. Auch hier war die Reduktion der Blutungsintensität meist klinisch ausreichend [23]. Seltene Nebenwirkungen des Hormon-IUP sind Veränderungen von Haut, Stimme oder Libido. Gelegentlich kommt es zu Ovarialzysten, die

aber meist spontan regredient sind. Nach heutigem Wissen und aktueller Datenlage besteht kein erhöhtes Thromboserisiko.

3. Zyklische Gestagentherapie (Primolut N®)

Verschiedene Studien demonstrieren die Wirksamkeit dieser Therapie nur bei ausreichender Dosierung (3×5 mg) und Therapiedauer (21 Tage). Die Gestagentherapie nur während der Lutealphase (Zyklus-tag 15–28) ist dagegen deutlich weniger bis gar nicht wirksam [24].

Die mittlere Reduktion der monatlichen Blutmenge reicht im 21-Tage-Schema bis zu 80 %, muss also als sehr effizient bezeichnet werden [17]. Limitiert wird diese Therapie bei einigen Patientinnen durch mögliche Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Aufgedunsenheit und Tendenz zu Hautveränderungen. Die orale Gestagentherapie ist eine wichtige Alternative für Frauen ohne Verhütungsbedarf oder mit Vorbehalten gegenüber der Einlage eines Gestagen-IUP. Sie kommt auch zum Einsatz bei Frauen mit schwerwiegenden internistischen Erkrankungen bei gleichzeitiger Kontraindikation gegenüber COC und bei Frauen mit verstärkter Blutungsneigung oder unter Marcoumartherapie. Gegenüber den Gestagenpräparaten zur Kontrazeption hat sie den Vorteil, dass es in der Regel zu zyklischen Blutungen kommt und nicht zu störenden azyklischen Schmierblutungen. Zudem kann häufig nach 2–3 Zyklen die Dosis bei gleichzeitig ausreichendem Effekt reduziert werden, sodass die Nebenwirkungen weniger werden.

4. Depot-Medroxyprogesteronacetat (Depo-Provera®)

Die kontinuierliche Gestagenfreisetzung unter dem 3-monatlich zu injizierenden Gestagen Medroxyprogesteronacetat reduziert den monatlichen Blutverlust und führt bei knapp 50 % der Frauen innerhalb eines Jahres zur Amenorrhö [25, 26]. Obwohl es in den ersten Anwendungsmonaten zu Schmierblutungen kommen kann, steigt der Hämoglobinwert an. Trotzdem ist es sinnvoll, die Schmierblutungen zu behandeln, weil sie für die Patientin sehr störend sein können. Wirksam sind Estradiol 2 mg für 7 Tage oder NSAR für 7 Tage. Die Reduktion des Injektionsintervall von 12 auf 8 Wochen bei Neueinstellung auf dieses Kontrazeptivum ist bei sehr starker Blut-

tung zu empfehlen. Depo-Provera® zeigt einen günstigen Einfluss auf Hypermenorrhöen durch Myome und hemmt das weitere Myomwachstum. Leider liegen keine wissenschaftlichen Studien vor, in denen die Reduktion des monatlichen Blutverlustes genauer bestimmt wurde. Im Vergleich zu COC liegt der Vorteil dieser Methode in der Anwendungsmöglichkeit auch bei Frauen > 35 Jahren mit kardiovaskulären Risikofaktoren. Ähnlich wie bei Primolut kann es zu gestagenbedingten Nebenwirkungen kommen.

5. Tranexamsäure (Cyklocapron®)

Die orale Applikation von Tranexamsäure ist seit Jahrzehnten etabliert, sowohl für die Therapie der einfachen Hypermenorrhö, als auch für die Therapie von Hypermenorrhöen, beim Von-Willebrand-Syndrom. Bei letzterem kann eine höhere Dosierung erforderlich sein: 4–6 g täglich während der ersten Blutungstage [27, 28]. Die Reduktion des monatlichen Blutverlustes liegt bei 45–60 %, also höher als bei der Therapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAR) oder kombinierten Pillen [29]. Der Preis dieser Therapie ist im Vergleich eher hoch. Nebenwirkungen wie gastrointestinale Beschwerden sind selten. Anfängliche Bedenken, das Thromboserisiko könnte erhöht sein, haben sich in Studien nicht bestätigt [30]. Trotzdem ist von der Anwendung bei Frauen mit erhöhter Thromboseneigung abzuraten.

6. NSAR

Die Therapie mit NSAR ist kostengünstig und effektiv bei nicht zu ausgeprägten und subjektiven Hypermenorrhöen (Reduktion des Blutverlustes 25–35 %) [31]. In einer Studie fand sich hinsichtlich der Wirkung kein Unterschied zu einer kombinierten Pille. Der Effekt auf die Hypermenorrhö ist aber im Vergleich zur Tranexamsäure oder einer Hormonspirale (LNG-IUP) geringer [32]. Es finden sich keine Unterschiede in der Wirksamkeit der verschiedenen NSAR [32]. Am besten untersucht und auch gastrointestinally am besten verträglich ist Mefenaminsäure [32]. Für Frauen mit einer verstärkten Blutungsneigung hämatologischer Ursache sind NSAR nicht geeignet, da sie die Thrombozytenaggregation hemmen [1]. An mögliche Nebenwirkungen wie gastrointestinale Beschwerden, Ulzera und Blutungen muss gedacht werden.

Zusammenfassung

Heute wird die idiopathische Hypermenorrhö in der Regel konservativ therapiert. Welche Therapie geeignet ist, hängt ab von Blutungsintensität, Hämoglobin- und Ferritinwert und der Frage, ob gleichzeitig eine Antikonzepktion erforderlich ist. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die weniger und stärker blutungsreduzierenden Substanzen mit ihren Dosierungen. Bei den Substanzen mit kontrazeptiver Wirkung ist zu erwähnen, dass im Gegensatz zur Pille die Kosten für die Hormonspirale in der Schweiz von der Krankenkasse übernommen werden. Falls eine Pille indiziert ist, muss aufgrund der Datenlage Qlaira® als Pille der ersten Wahl bezeichnet werden.

Bei bereits bestehender Anämie oder bei anamnestischem Koagelabgang würde man sich für eine Therapie mit stärkerer Reduktion des Blutverlustes entscheiden, also mit höherer Effizienz, als bei einer subjektiven Hypermenorrhö. Wichtig für den Therapieentscheid sind neben den bereits genannten Faktoren Alter der Patientin, Risiken, Verträglichkeit, Begleiterkrankung und Kosten.

LITERATUR:

1. Kadir RA, Lukes AS, Kouides PA, et al. Management of excessive menstrual bleeding in women with hemostatic disorders. *Fertil Steril* 2005; 84: 1352–9.
2. Cameron IT, Leask R, Kelly RW, et al. Endometrial prostaglandins in women with abnormal menstrual bleeding. *Prostaglandins Leukot Med* 1987; 29: 249–57.
3. Hallberg L, Nilsson L. Determination of menstrual blood loss. *Scand J Clin Lab Invest* 1964; 16: 244–8.
4. Hallberg L, Hogdahl AM, Nilsson L, et al. Menstrual blood loss—a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966; 45: 320–51.
5. Cameron IT. Dysfunctional uterine bleeding. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3: 315–27.
6. Kadir RA, Edlund M, Von Mackensen S. The impact of menstrual disorders on quality of life in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2010; 16: 832–9.
7. Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, et al. Endocrine regulation of menstruation. *Endocr Rev* 2006; 27: 17–46.
8. Salmons LA. Tissue injury and repair in the female human reproductive tract. *Reproduction* 2003; 125: 301–11.
9. Malik S, Day K, Perrault I, et al. Reduced levels of VEGF-A and MMP-2 and MMP-9 activity and increased TNF-alpha in menstrual endometrium and effluent in women with menorrhagia. *Hum Reprod* 2006; 21: 2158–66.
10. Kouides PA. Bleeding symptom assessment and hemostasis evaluation of menorrhagia. *Curr Opin Hematol* 2008; 15: 465–72.
11. Fraser IS, McCarron G. Randomized trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin-inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991; 31: 66–70.
12. Farquhar C, Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD000154.
13. Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H, et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids* 2008; 73: 222–31.
14. Ahrendt HJ, Makalova D, Parke S, et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009; 80: 436–44.
15. Jensen J, Machlitt A. A multicenter, double-blind, randomised, placebo-controlled study of oral estradiol valerate/dienogest for the treatment of heavy menstrual bleeding. *Fertil Steril* 2009; 92: S32.
16. Jensen JT. Evaluation of a new estradiol oral contraceptive: estradiol valerate and dienogest. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1147–57.
17. Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA, et al. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 592–8.
18. Reid PC, Virtanen-Kari S. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and mefenamic acid for the treatment of idiopathic menorrhagia: a multiple analysis using total menstrual fluid loss, menstrual blood loss and pictorial blood loss assessment charts. *BJOG* 2005; 112: 1121–5.
19. Busfield RA, Farquhar CM, Sowter MC, et al. A randomised trial comparing the levonorgestrel intrauterine system and thermal balloon ablation for heavy menstrual bleeding. *BJOG* 2006; 113: 257–63.
20. Milsom I, Andersson K, Andersch B, et al. A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 879–83.
21. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD002126.
22. Middleton LJ, Champaneria R, Daniels JP, et al. Hysterectomy, endometrial destruction, and levonorgestrel releasing intrauterine system (Mirena) for heavy menstrual bleeding: systematic review and meta-analysis of data from individual patients. *BMJ* 2010; 341: c3929.
23. Kingman CE, Kadir RA, Lee CA, et al. The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders. *BJOG* 2004; 111: 1425–8.

24. Lethaby A, Irvine G, Cameron I. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2000: CD001016.
25. Speroff L, Fritz MA (eds). Oral contraception. In: Clinical gynecologic endocrinology and infertility, 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2005: 961–8.
26. Lumbiganon P, Rugpao S, Phandhu-fung S, et al. Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case-control study. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103: 909–14.
27. Demers C, Derzko C, David M, et al. Gynaecological and obstetric management of women with inherited bleeding disorders. Int J Gynaecol Obstet 2006; 95: 75–87.
28. Mohri H. High dose of tranexamic acid for treatment of severe menorrhagia in patients with von Willebrand disease. J Thromb Thrombolysis 2002; 14: 255–7.
29. Cooke I, Lethaby A, Farquhar C. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2000: CD000249.
30. Wellington K, Wagstaff AJ. Tranexamic acid: a review of its use in the management of menorrhagia. Drugs 2003; 63: 1417–33.
31. Roy SN, Bhattacharya S. Benefits and risks of pharmacological agents used for the treatment of menorrhagia. Drug Saf 2004; 27: 75–90.
32. Lethaby A, Augood C, Duckitt K, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2007: CD000400.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Gabriele S. Merki Feld
Leiterin Kontrazeption und Adoleszenz
Klinik für Reproduktions-Endokrinologie
Universitätsspital
CH-8091 Zürich, Rämistrasse 100
E-Mail: Gabriele.Merki@usz.ch

Rubrique: actualité

Traitement médicamenteux de l'hyperménorrhée idiopathique

G. Merki Feld

*Environ 20 % des femmes en âge de procréer souffrent de règles trop abondantes, et ce pour de multiples raisons. Le présent article aborde essentiellement les traitements hormonaux de l'hyperménorrhée. En cas d'hyperménorrhée, il convient toujours d'exclure par diagnostic toute cause organique (saignements liés à la grossesse, carcinome, infection, polype, myome) ou tout trouble hémostatique. Dans 50 % des cas, il est impossible de déceler la moindre cause organique (hyperménorrhée idiopathique) [1]. L'hyperménorrhée idiopathique répond particulièrement bien au traitement hormonal. Dans la littérature anglaise, on utilise le terme *Menorrhagia* pour qualifier des règles abondantes. Ce qui peut prêter à confusion, étant donné que dans l'usage français le terme *ménorragie* est utilisé pour des règles abondantes, mais aussi prolongées.*

Définition et diagnostic

Il est difficile de procéder au diagnostic de l'hyperménorrhée en cabinet médical. La perception de l'intensité des règles est généralement influencée par des représentations subjectives de la femme. Les données anamnestiques relatives à l'utilisation quotidienne de tampons et de serviettes hygiéniques reflètent davantage l'hygiène des femmes concernées que l'intensité de leurs règles. De même, les calendriers des règles reflètent une perception subjective et ne sont que partiellement corrélés avec la perte de sang effective.

Différents auteurs se sont efforcés, dans les années 1970, d'élaborer une définition claire des règles normales afin d'établir une distinction avec les règles abondantes [2, 3]. A cette fin, une méthode de mesure objective était nécessaire. Ainsi a-t-on opté pour la méthode de l'hématine alcaline, qui mesure par photométrie le taux d'hémoglobine des pertes menstruelles dans les tampons/serviettes accumulés pendant les règles. Cette méthode très laborieuse ne convient naturellement pas pour le diagnostic classique en cabinet médical.

Elle présente toutefois de nets avantages sur le plan scientifique et est encore utili-

sée dans différentes études visant à déterminer et à comparer l'efficacité de méthodes thérapeutiques.

La méthode de l'hématine alcaline a permis de définir les saignements normaux, soit 43 ml, le 95^{ème} percentile se situant à 76 ml [4]. 67 % des femmes qui présentaient des saignements supérieurs à 80 ml souffraient d'une anémie ferriprive. L'apparition d'une anémie ferriprive est fortement tributaire de l'apport individuel en fer. Sur la base des données disponibles, la limite supérieure des règles normales a été fixée à 60–80 ml [5].

Au quotidien, le médecin est aujourd'hui encore dépendant des données subjectives de la patiente. Le diagnostic d'une anémie chez une patiente atteinte d'hyperménorrhée peut s'avérer utile pour le choix d'un traitement plus ou moins intensif. Toutefois, il convient également de traiter les règles trop abondantes qui entraînent des troubles subjectifs en l'absence d'anémie étant donné qu'elles peuvent restreindre très fortement la qualité de vie de la femme [6]. Il est recommandé de dresser une courbe des saignements afin d'identifier les modifications de l'intensité et de la durée des saignements sous un nouveau traitement et de les présenter à la patiente.

Causes

L'hyperménorrhée sans cause organique survient fréquemment pendant la périménopause, ainsi que pendant l'adolescence à la suite d'un trouble de la fonction ovarienne reproductive. Au niveau local, on trouve à hauteur de l'endomètre un trouble de l'équilibre de la prostaglandine vasoconstrictrice et vasodilatatrice, des modifications de la morphologie vasculaire et une formation altérée des facteurs de croissance endothéliaux [7–9].

11 à 16 % des femmes qui souffrent de règles abondantes ou prolongées sans cause gynécologique concrète présentent un trouble hémostatique, généralement le syndrome de Willebrand [10]. Un trouble de la coagulation est probable et doit être exclu si les règles sont déjà très abondantes depuis la ménarche et que d'autres indices témoignent d'une tendance accrue aux saignements (épistaxis, antécédents familiaux positifs).

Les causes organiques typiques classiques d'une hyperménorrhée sont le myome, les polypes et les avortements et fausses couches.

Traitements médicamenteux

Il existe aujourd'hui un large éventail de traitements médicamenteux efficaces (tableau 1). Les interventions chirurgicales telles que l'hystérectomie, la myomectomie ou l'élimination de l'endomètre sont donc plutôt rares et sont des plus indiquées lorsque les traitements médicamenteux échouent ou ne sont pas bien tolérés en raison des effets indésirables. L'hystérectomie ou ablation de l'endomètre n'est généralement utilisée que comme une alternative au traitement hormonal en question, lorsque la femme ne désire plus avoir d'enfants.

1a) Pilules contraceptives combinées à base d'éthinylestradiol (COC) (éthinylestradiolgestagène)

Ces pilules réduisent les règles et sont dès lors fréquemment utilisées chez les femmes qui souffrent de règles abondantes, surtout en présence d'un besoin de contraception. Une analyse Cochrane systématique de l'effet de préparations combinées sur les règles a révélé que seule une étude avait procédé à une mesure objective des saignements [11]. Dans cette étude, l'effet

thérapeutique des COC sur l'intensité des saignements est comparable à celui des anti-phlogistiques non stéroïdiens (AINS) (tableau 1). En cas d'hyperménorrhée anémiant ou de règles abondantes avec caillot, l'effet réducteur des saignements de la pilule est insuffisant [12]. En revanche, différents cas illustrent de manière récurrente l'effet positif des COC sur l'hyperménorrhée subjective. Dans ces conditions, la prise de la pilule peut améliorer considérablement la qualité de vie des femmes concernées. Etant donné que les gestagènes exercent un effet atrophiant différent sur l'endomètre, les COC à base de gestagènes de type désogestrel, gestodène et diénogest sont particulièrement recommandés. Il convient de tenir compte des contre-indications pour les pilules combinées, surtout chez les patientes à risques.

1b) Pilule contraceptive combinée à base de valérate d'estradiol et de diénogest (Qlaira®)

La mise au point d'une pilule à base d'estradiol résulte de l'action puissante des pilules contraceptives à base d'éthinylestradiol sur la coagulation sanguine et la fibrinolyse, ainsi que du risque de thrombose y afférent. Le taux élevé de saignements intermédiaires propre à ce type de produits a constitué un gros obstacle dans le cadre du développement de cette pilule. Il a fallu attendre 20 ans avant la commercialisation – pendant l'année dernière – d'une telle pilule présentant un profil de saignements acceptable. Ce succès est dû à la combinaison du diénogest, qui exerce un effet fortement atrophiant sur l'endomètre, à un régime en quatre phases [13]. La stabilité des saignements obtenue avec cette pilule quadrphasique (Qlaira®) est comparable à celle de préparations courantes [14]. Plus tard, une étude prospective randomisée contre placebo a examiné l'effet de cette préparation sur l'intensité des règles chez les femmes atteintes d'hyperménorrhée idiopathique. La qualité de cette étude est non seulement inhérente à sa conception, mais aussi au fait qu'elle n'a englobé que des femmes qui, selon la méthode de l'hématine alcaline, présentaient des saignements supérieurs à 80 ml ou d'une durée d'au moins huit jours [15]. Chez ces femmes atteintes d'hyperménorrhée, les pertes menstruelles ont baissé de 353 ml après 90 jours, un résultat significatif par rapport au placebo. La réduction des saignements était déjà avérée dès le deuxième mois de prise. A la

Tableau 1: Aperçu des traitements médicamenteux

Médicament	Marque commerciale	Dosage	Contraception	Effet thérapeutique * / Réduction des saignements	Type de trouble hémorragique**	Effets indésirables fréquents (>10 %) / Contre-indications	Prix approximatif / mois en CHF
Noréthistérone	Primolut N®	Jours du cycle 5–26: 3 × 5 mg	non	+++	Hyperménorrhée anémiant sans besoin de contraception, saignement fort	Boursoufflures, acné, prise de poids	< 20,–
Acide tranexamiqu	Cyklokapron®	Jours du cycle 1–3: 2–4 × 1000 mg (rare jours du cycle 1–5)	non	++	Syndrome de Willebrand saignements anémiant, hyperménorrhée forts saignements	Troubles gastro-intestinaux	30,– à 60,–
AINS Acide méfénamique	Ponstan®	Jours du cycle 1–5: 3 × 500 mg	non	+	Légère hyperménorrhée subjective	Effets indésirables gastro-intestinaux éventuels	< 5,–
DIU Lévonorgestrel	Mirena®	Efficace pendant 5 ans	oui	+++	Hyperménorrhée anémiant, hyperménorrhée subjective et besoin de contraception	Saignements intermédiaires, altérations de la peau, kystes ovariens au début	< 10,–
Injection de gestagènes	Depo Provera®	150 mg en im, toutes les 10–12 semaines	oui	++ – +++	Formes de gravité moyenne et sévère d'hyperménorrhée, également en cas de myomes ou de myohyperplasie	Prise de poids, saignements intermédiaires au début	< 10,–
Valérate d'estradiol / diénogest	Qlaira®	Schéma 26/2	oui	++ – +++	Contraception et hyperménorrhée	Voir pilule combinée	Env. 22,–
Ethinylestradiol + gestagènes (pilule combinée)		Schéma 21/7 ou 24/4	oui	+	Légères formes d'hyperménorrhée et besoin de contraception	Exclusion de facteurs de risques pour troubles cardiovasculaires et thromboemboliques	12,– à 23,–

* Intensité de l'action: + légère réduction des saignements, ++ réduction moyenne des saignements, +++ forte réduction des saignements.

** Les préparations citées ne sont parfois pas autorisées pour l'indication hyperménorrhée en Suisse/UE.

lumière de ces données, qui ont également été confirmées par une étude ultérieure, il convient de recommander Qlaira® pour le traitement de l'hyperménorrhée idiopathique, a fortiori chez les femmes qui souhaitent également prendre un contraceptif oral [16].

2. Stérilet (Mirena®)

La libération du lévonorgestrel dans la cavité utérine par le biais d'un dispositif intra-utérin et la réduction de l'intensité des règles qui en résulte représentent un jalon essentiel dans le traitement de l'hyperménorrhée, qui a entraîné une réduction considérable des hystérectomies dans le monde entier. La réduction des règles via le dispositif intra-utérin atteint 70 % (trois mois après la pose) à 97 % (12 mois après la pose). Deux études randomisées prospectives attestent de la réduction très mar-

quée des règles via Mirena® dès trois et six mois chez les femmes atteintes d'hyperménorrhée, (saignements supérieurs à 80 ml, méthode de mesure: méthode de l'hématine alcaline) [17, 18]. Dans le cadre d'une autre étude menée auprès de femmes atteintes d'hyperménorrhée, 35 % des participantes étaient aménorrhéiques après 24 mois [19]. Une étude comparative à base d'AINS a révélé une réduction des règles de 81% dans le groupe sous Mirena® dès les trois premiers mois (AINS: -21 %) [20]. Il est possible de maintenir l'intensité de la réduction des saignements via une intervention chirurgicale telle que l'ablation de l'endomètre [21]. L'inconvénient de l'intervention chirurgicale réside toutefois dans le fait qu'elle ne peut être menée chez les patientes qui souhaitent encore procréer, sans compter l'existence d'un risque lié à l'intervention. Ces deux méthodes sont totalement comparables sur le plan de l'effi-

cacité [22]. Dans quelques cas, Mirena® a été utilisé pour le traitement de l'hyperménorrhée en présence du syndrome de Willebrand. Une fois encore, la réduction de l'intensité des saignements était généralement suffisante sur le plan clinique [23]. Les DIU hormonaux entraînent de rares effets indésirables tels que les altérations de la peau, de la voix ou de la libido. De même, on assiste parfois à l'apparition de kystes ovariens, bien que ceux-ci se résorbent spontanément. En vertu des connaissances et des données actuelles, il n'existe aucun risque accru de thrombose.

3. Traitement cyclique à base de gestagènes (Primolut N®)

Différentes études démontrent que ce traitement n'est efficace qu'avec un dosage (3×5 mg) et une durée (21 jours) suffisants. En revanche, le traitement à base de gestagènes uniquement pendant la phase lutéale (jours du cycle 15 à 28) est nettement moins efficace, voire pas du tout [24].

La réduction moyenne des règles dans le schéma posologique 21 peut atteindre 80 %, ce qui est très efficace [17]. Chez certaines patientes, ce traitement est limité par les éventuels effets indésirables tels que la prise de poids, les boursouffures et la tendance aux altérations de la peau. Le traitement oral à base de gestagènes représente une alternative de taille par rapport à la pose d'un DIU à base de gestagènes pour les femmes sans besoin de contraception. Il est également utilisé chez les femmes qui présentent de graves affections internes et chez qui les COC sont contre-indiqués, ainsi que chez celles affichant une tendance accrue aux saignements ou suivant un traitement sous Marcoumar. Par rapport aux préparations contraceptives à base de gestagènes, elle a l'avantage de généralement entraîner des saignements cycliques et non un spotting acyclique gênant. De plus, il est généralement possible de réduire la dose après 2 à 3 cycles tout en obtenant un effet satisfaisant, de telle manière que les effets indésirables sont moindres.

4. Acétate de médroxyprog-estérone en dépôt (Depo-Provera®)

La libération continue de gestagènes sous l'acétate de médroxyprogestérone à injecter pendant trois mois réduit les saignements et entraîne une aménorrhée chez 50 %

des femmes à peine en l'espace d'un an [25, 26]. Malgré la présence éventuelle de spotting au cours des premiers mois d'administration, le taux d'hémoglobine augmente. Ceci étant dit, il est judicieux de traiter le spotting étant donné qu'il peut être très gênant pour la patiente. L'administration pendant 7 jours d'estradiol 2 mg ou d'AINS est efficace. Il convient de recommander la réduction de l'intervalle d'injection de 12 à 8 semaines en cas d'adoption de ce contraceptif face à des règles très abondantes. Depo-Provera® joue un rôle favorable sur l'hyperménorrhée via le myome, dont il inhibe la croissance ultérieure. Malheureusement, aucune étude scientifique n'a déterminé avec davantage de précision la réduction des règles. Par rapport aux COC, l'avantage de cette méthode réside dans la possibilité d'utilisation chez les femmes de plus de 35 ans présentant des facteurs de risques cardiovasculaires. À l'instar de Primolut, elle peut également entraîner des effets indésirables liés aux gestagènes.

5. Acide tranexamique (Cyklocapron®)

L'application orale de l'acide tranexamique est établie depuis des décennies pour le traitement de l'hyperménorrhée simple, mais aussi pour celui de l'hyperménorrhée accompagnée du syndrome de Willebrand. Dans ce cas, un dosage plus élevé peut s'avérer nécessaire, à savoir 4 à 6 g/jour pendant les premiers jours des règles [27, 28]. La réduction des règles atteint 45–60 %, un résultat supérieur à celui du traitement avec des antiphlogistiques non stéroïdiens (AINS) ou des pilules combinées [29]. Le prix de ce traitement est comparativement plutôt élevé. Les effets indésirables tels que les troubles gastro-intestinaux sont rares. Les doutes initiaux concernant un risque accru de thrombose n'ont pas été confirmés par des études [30]. Pour autant, il est déconseillé de l'utiliser chez les femmes présentant une tendance accrue à la thrombose.

6. AINS

Le traitement à base d'AINS est économique et efficace en cas d'hyperménorrhée pas trop marquée et subjective (réduction des saignements 25–35 %) [31]. Dans le cadre d'une étude, on n'a trouvé aucune différence par rapport à l'effet d'une pilule combinée. L'effet sur l'hyperménorrhée est toutefois inférieur à celui de l'acide tranexa-

mique ou d'un stérilet (DIU-LNG) [32]. De même, on n'observe aucune différence en termes d'efficacité par rapport aux divers AINS [32]. L'acide méfénamique est l'AINS le plus étudié, mais aussi le mieux toléré sur le plan gastro-intestinal [32]. Les AINS ne conviennent pas aux femmes qui présentent une tendance accrue aux saignements d'origine hématologique, étant donné qu'ils inhibent l'agrégation thrombocytaire [1]. Il convient de tenir compte des effets indésirables éventuels tels que les troubles gastro-intestinaux, les ulcères et les hémorragies.

Résumé

Aujourd'hui, l'hyperménorrhée idiopathique fait généralement l'objet d'un traitement conservateur. Le choix du traitement approprié dépend de l'intensité des saignements, du taux d'hémoglobine et de ferritine et de la nécessité ou non d'une contraception. Le tableau 1 donne un aperçu des substances qui réduisent plus ou moins les saignements et de leurs dosages. En ce qui concerne les substances avec effet contraceptif, il convient de souligner qu'au contraire de la pilule, le coût du stérilet est pris en charge par la caisse maladie en Suisse. Si une pilule est indiquée, les données disponibles indiquent que Qlaira® représente la solution optimale.

En présence d'une anémie ou d'un caillot anamnestique, il convient d'opter pour un traitement offrant une réduction plus forte des saignements, et donc une meilleure efficacité, que pour une hyperménorrhée subjective. Outre les facteurs déjà mentionnés, le traitement retenu dépend de facteurs essentiels tels que l'âge de la patiente, les risques, la tolérance, les autres pathologies présentes et les coûts.

BIBLIOGRAPHIE:

1. Kadir RA, Lukes AS, Kouides PA, et al. Management of excessive menstrual bleeding in women with hemostatic disorders. *Fertil Steril* 2005; 84: 1352–9.
2. Cameron IT, Leask R, Kelly RW, et al. Endometrial prostaglandins in women with abnormal menstrual bleeding. *Prostaglandins Leukot Med* 1987; 29: 249–57.
3. Hallberg L, Nilsson L. Determination of menstrual blood loss. *Scand J Clin Lab Invest* 1964; 16: 244–8.

4. Hallberg L, Hogdahl AM, Nilsson L, et al. Menstrual blood loss—a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966; 45: 320–51.
5. Cameron IT. Dysfunctional uterine bleeding. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3: 315–27.
6. Kadir RA, Edlund M, Von Mackensen S. The impact of menstrual disorders on quality of life in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2010; 16: 832–9.
7. Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, et al. Endocrine regulation of menstruation. *Endocr Rev* 2006; 27: 17–46.
8. Salamonsen LA. Tissue injury and repair in the female human reproductive tract. *Reproduction* 2003; 125: 301–11.
9. Malik S, Day K, Perrault I, et al. Reduced levels of VEGF-A and MMP-2 and MMP-9 activity and increased TNF-alpha in menstrual endometrium and effluent in women with menorrhagia. *Hum Reprod* 2006; 21: 2158–66.
10. Kouides PA. Bleeding symptom assessment and hemostasis evaluation of menorrhagia. *Curr Opin Hematol* 2008; 15: 465–72.
11. Fraser IS, McCarron G. Randomized trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin-inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991; 31: 66–70.
12. Farquhar C, Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD000154.
13. Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H, et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids* 2008; 73: 222–31.
14. Ahrendt HJ, Makalova D, Parke S, et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009; 80: 436–44.
15. Jensen J, Machlitt A. A multicenter, double-blind, randomised, placebo-controlled study of oral estradiol valerate/dienogest for the treatment of heavy menstrual bleeding. *Fertil Steril* 2009; 92: S32.
16. Jensen JT. Evaluation of a new estradiol oral contraceptive: estradiol valerate and dienogest. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1147–57.
17. Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA, et al. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 592–8.
18. Reid PC, Virtanen-Kari S. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and mefenamic acid for the treatment of idiopathic menorrhagia: a multiple analysis using total menstrual fluid loss, menstrual blood loss and pictorial blood loss assessment charts. *BJOG* 2005; 112: 1121–5.
19. Busfield RA, Farquhar CM, Sowter MC, et al. A randomised trial comparing the levonorgestrel intrauterine system and thermal balloon ablation for heavy menstrual bleeding. *BJOG* 2006; 113: 257–63.

20. Milsom I, Andersson K, Andersch B, et al. A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 879-83.
21. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD002126.
22. Middleton LJ, Champaneria R, Daniels JP, et al. Hysterectomy, endometrial destruction, and levonorgestrel releasing intrauterine system (Mirena) for heavy menstrual bleeding: systematic review and meta-analysis of data from individual patients. *BMJ* 2010; 341: c3929.
23. Kingman CE, Kadir RA, Lee CA, et al. The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders. *BJOG* 2004; 111: 1425-8.
24. Lethaby A, Irvine G, Cameron I. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD001016.
25. Speroff L, Fritz MA (eds). Oral contraception. In: *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2005: 961-8.
26. Lumbiganon P, Rugpao S, Phandhu-fung S, et al. Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case-control study. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 909-14.
27. Demers C, Derzko C, David M, et al. Gynaecological and obstetric management of women with inherited bleeding disorders. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95: 75-87.
28. Mohri H. High dose of tranexamic acid for treatment of severe menorrhagia in patients with von Willebrand disease. *J Thromb Thrombolysis* 2002; 14: 255-7.
29. Cooke I, Lethaby A, Farquhar C. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000249.
30. Wellington K, Wagstaff AJ. Tranexamic acid: a review of its use in the management of menorrhagia. *Drugs* 2003; 63: 1417-33.
31. Roy SN, Bhattacharya S. Benefits and risks of pharmacological agents used for the treatment of menorrhagia. *Drug Saf* 2004; 27: 75-90.
32. Lethaby A, Augood C, Duckitt K, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD000400.

Pour en savoir plus:

*PD Dr. Gabriele S. Merki Feld
Leiterin Kontrazeption und Adoleszenz
Klinik für Reproduktions-Endokrinologie
Universitätsspital
CH-8091 Zürich, Rämistrasse 100
E-Mail: Gabriele.Merki@usz.ch*

NEUES AUS DEM VERLAG

Abo-Aktion zum Kennenlernen

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte. Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

➔  **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere **zeitschriftenübergreifende Datenbank** mit zahlreichen Artikeln, Fallberichten und Abbildungen – teilweise durch Videoclips unterstützt!

➔  **Bilddatenbank**

➔  **Artikeldatenbank**

➔  **Fallberichte**

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Wir stellen vor:



Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Offizielles Organ: – Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen (AGRBM); – Berufsverband der Reproduktionsmedizinischen Zentren Deutschlands (BRZ); – Dachverband Reproduktionsbiologie und -medizin (DVR); – Dt. Gesellschaft für Andrologie (DGA); – Dt. Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF); – Dt. Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM); – Deutsches IVF-Register (DIR); – Embryologenforum Austria (EFA); – Österr. Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie (OEGRM); – Sektion Reproduktionsbiologie und -medizin der Dt. Gesellschaft für Endokrinologie (SRBM/DGE)

Homepage: <http://www.kup.at/reproduktionsmedizin>